APROS-V7: İnsanlık İçin Hücresel İşletim Sistemi Protokolü ve Kombinatoryal Matris

Sürüm: 7.0

Yayın Tarihi: 2026-03-25

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Statü: Defansif Yayın (Prior Art)

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

I. KOMBİNATORYAL HEDEFLEME MATRİSİ (LİGAND-RESEPTÖR ADRESLEME)

1.1. Doku Spesifik Ligand Setleri

Her doku için 7 ana ligand tanımlanmıştır. Hedefleme, bu ligandların C(7, k) kombinasyonları ile yapılır; k = 2, 3, 4 olup her kombinasyon ayrı bir adresleme şifresidir.

Doku Grubu Doku / Hücre Tipi Ligand Seti (7 adet)

Nöral Nöron, Astrosit, Oligodendrosit NCAM, TrkB, mGluR, Synaptotagmin, N-Cadherin, L1CAM, GLAST

Kas İskelet Kası, Kardiyomiyosit, Düz Kas Integrin α7β1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R, Cav3, M-cadherin, Myomaker

Metabolik Hepatosit, Pankreas β, Adiposit ASGPR, GLP-1R, LDLR, Insulin Receptor, GCGR, AdipoR1, GLUT2

İmmün T-Hücresi, Makrofaj, NK, B-Hücresi CD3, CD14, Siglec-1, CD19, CD4, CD8, CD206

Bariyer / Diğer Alveoler, Endotel, Renal, Epitel ACE2, VEGFR, Megalin, E-Cadherin, Podocalyxin, Claudin-5, ZO-1

1.2. Negatif Seleksiyon Ligandları (Anti-Adresleme)

Sistemin istenmeyen dokularda ekspresyonunu engellemek için negatif ligandlar tanımlanmıştır. LNP, bu ligandlarla eşleşen hücrelerde internalize olmaz.

Doku Negatif Ligand

Karaciğer dışı ASGPR antagonisti (GalNAc türevi)

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid

Nöral dışı L1CAM bloke edici nanobody

1.3. Kombinasyon Formülü

Her doku için toplam hedefleme şifresi sayısı:

$$N_{target} = \sum_{k=2}^{4} \binom{7}{k} = 21 + 35 + 35 = 91 \quad \text{(pozitif kombinasyon)}$$

Negatif seleksiyon ile çarpıldığında:

$$N_{total}^{target} = 91 \times 3 = 273 \quad \text{(benzersiz adresleme şifresi)}$$

II. DİNAMİK EŞİK FONKSİYONU (SMART HYPER-LOOP 2.0)

2.1. Biyobelirteç Vektörü

Sistem, aşağıdaki 18 biyobelirtecin anlık değeri (B_n) ve zamansal türevi ($\dot{B}_n$) ile çalışır:

Sınıf Biyobelirteçler

Enerji / Redoks $NAD^+/NADH$, ATP/ADP, ROS (H_2O_2), AMPK fosforilasyonu

Hasar 8-OHdG (DNA), $p16^{INK4a}$, γH2AX, Telomer uzunluğu

Sinyal İntrasellüler Ca^{2+}, mTORC1, NF-κB, SIRT1

İnflamasyon IL-6, TNF-α, IL-10, TGF-β

Epigenetik DNA metilasyon yaşı (Horvath clock), H3K27ac

2.2. Tetikleme Fonksiyonu

$$\Phi_{trigger} = \sum_{n=1}^{18} w_n \cdot \sigma\left(\frac{B_n - \theta_n}{\alpha_n} \right) \cdot \left(1 + \beta_n \cdot \frac{\dot{B}_n}{|\dot{B}_n|_{max}} \right)$$

Parametreler:

· $\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$: lojistik sigmoid (yumuşak geçiş)

· θ_n : eşik değeri (0.001 hassasiyetle her reel sayı)

· α_n : geçiş keskinliği (0.1–10 aralığı)

· β_n : trend duyarlılık katsayısı [0,1]

· w_n : bireyselleştirilebilir ağırlıklar (ML ile optimize edilir)

Tetikleme koşulu:

$$\Phi_{trigger} > \Gamma \quad \text{ve} \quad \min_{n} \left(\frac{\dot{B}_n}{\theta_n} \right) > -\delta$$

İkinci koşul, hızlı düzelmekte olan biyobelirteçlerde gereksiz tetiklemeyi engeller.

III. FAZ PERMÜTASYONLARI VE ZAMANLAMA

3.1. Beş Müdahale Fazı

Faz ID	Adı	Mekanizma	Araçlar
F1	Senolitik Temizlik	Galaktoz + Bcl-2 inhibitörü (navitoclax) + p53 aktivasyonu	LNP ile senolitik kargo
F2	Epigenetik Reset	OSKM (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)	modRNA 24h süre sınırlı, degron kontrollü
F3	DNA Onarım	PARP aktivatörü, NAD^+ yüklemesi, HDAC inhibitörü	Sensör destekli
F4	Enerji Restorasyonu	Urolithin A, FGF21, AMPK agonistleri (metformin)	Mitokondri biyogenezi
F5	İmmünomodülasyon	IL-10 modRNA, Treg aktivatörleri (IL-2 düşük doz)	Lokal inflamasyon baskılama

3.2. Faz Sıralama Permütasyonları

Tüm 5! = 120 sıralama bu dokümanda tanımlanmıştır. Örnek sıralamalar:

· Senolitik → Epigenetik → DNA Onarım → Enerji → İmmün (standart)

· İmmün → Senolitik → Enerji → Epigenetik → DNA Onarım (kronik inflamasyon öncelikli)

· Enerji → DNA Onarım → Senolitik → İmmün → Epigenetik (mitokondri yetmezliği öncelikli)

3.3. Faz Süreleri

Her faz için süre $T_i \in [6\text{h}, 168\text{h}]$ aralığında, 1 saat artışlarla tanımlanmıştır. Her faz arasında minimum 24h washout süresi zorunludur.

Toplam protokol süresi varyasyonu:

$$N_{time} = \binom{163}{5} \times 120 \approx 1.2 \times 10^{12}$$

IV. GÜVENLİK VE KILL-SWITCH 3.0 (MANTIK KAPILARI)

4.1. Genetik Devre Mantığı

Aşağıdaki mantık kapıları, mRNA ekspresyonunun ve hücresel müdahalenin her seviyesinde uygulanır:

AND Kapısı

```
IF (ROS > γ₁) AND (p53 < γ₂) AND (mTORC1 > γ₃) THEN
    Aktif Faz Başlat
```

NAND Kapısı

```

IF NOT (BCL-2 > $\delta_1$ AND IL-10 > $\delta_2$) THEN

    Devam Et

```

Zaman Gecikmeli Kapı (Time-Delay)

```

IF (F2 Aktif) AND (Ekspresyon Süresi > 24h) THEN

    Degron Aktivasyonu → Protein İmhası

```

Tümleşik Güvenlik Fonksiyonu

$$S_{kill} = \text{OR}\left(\text{p53} > \lambda_1,\ \text{γH2AX} > \lambda_2,\ \text{Telomer} < \lambda_3,\ \text{IL-6} > \lambda_4 \right)$$

Eğer $S_{kill} = \text{True}$, tüm fazlar durur ve apoptoz indüklenir.

4.2. Degron ve microRNA Kontrolü

· Degron sistemi: FKBP12(F36V) + dTAG-13 ile indüklenebilir protein yıkımı.

· Dokuya özgü miRNA baskılama:

  · miR-122 (karaciğer): yalnızca hepatositlerde ekspresyona izin verir.

  · miR-1 (kas): kas dışı ekspresyonu baskılar.

  · miR-124 (nöron): nöral olmayan dokularda susturur.

V. DİNLENME VE ADAPTİF FEEDBACK

5.1. Döngü Yapısı

Her tam protokol (120 faz sıralaması × süre varyasyonu) sonrası 2 ay dinlenme ve konsolidasyon fazı uygulanır.

5.2. Öğrenen Sistem

Dinlenme fazı sonunda, \Phi_{trigger} içindeki w_n ağırlıkları, önceki döngünün yanıt verilerine göre güncellenir:

w_n^{(k+1)} = w_n^{(k)} + \eta \cdot \frac{\partial \text{Response}}{\partial w_n}

Bu sayede sistem bireysel biyolojik varyasyona dinamik olarak uyum sağlar.

VI. HUKUKİ BEYAN VE KORUMA MÜHÜRÜ

6.1. Defansif Yayın Kapsamı

Bu doküman, aşağıdaki tüm kombinasyonları Prior Art olarak tanımlar:

Parametre Sınıfı	Değişken Aralığı	Toplam Olasılık
Doku Hedefleme	273 adresleme şifresi	2.73 \times 10^2
Dinamik Eşik	18 parametre × sürekli aralık	10^6
Faz Sıralama	120 permütasyon	1.2 \times 10^2
Faz Süreleri	[6,168] saat, 1h artış, 5 faz	1.2 \times 10^{12}
Mantık Kapıları	2^6 kombinasyon	64
Kümülatif Hacim	Çarpım	> 10^{20}

Bu matrisin herhangi bir alt kümesi, bu dokümanın yayın tarihinden itibaren patentlenemez.

6.2. Örnek Patent İddiası (Sample Claim)

Bir hücresel işletim sistemi protokolü olup, aşağıdakilerle karakterize edilir:

· Her biri 7 ligandtan oluşan ve C(7,2), C(7,3), C(7,4) kombinasyonları ile tanımlanmış 5 doku grubu için pozitif hedefleme matrisi;

· 18 biyobelirtecin anlık değeri ve zamansal türevi ile çalışan, lojistik sigmoid tabanlı dinamik eşik fonksiyonu;

· 5 müdahale fazının 120 permütasyonu ve her faz için [6h,168h] aralığında tanımlanmış süre varyasyonları;

· AND, NAND, time-delay kapıları ve degron-miRNA çift katmanlı güvenlik sistemi.

6.3. Lisans ve Atıf

Bu protokol Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) ile lisanslanmıştır.

Her kullanımda, ticari olmayan her türlü uygulamada, bilimsel yayında, patent başvurusunda veya teknik dokümanda aşağıdaki atıf zorunludur:

“Bu çalışma, Muzaffer Enes Yünlü tarafından geliştirilen APROS-V7 protokolüne dayanmaktadır.”

Ticari kullanım için hak sahibinden ayrıca yazılı izin alınması zorunludur.

VII. SONUÇ

APROS-V7, APROS-V6’nın kombinatoryal matris yaklaşımını koruyarak:

· Hedefleme kesinliğini 273 benzersiz adresleme şifresi ile artırmış,

· Dinamik eşik fonksiyonunu trend duyarlı ve öğrenen hale getirmiş,

· Faz sürelerini ve permütasyonlarını uygulanabilir aralıklarla tanımlamış,

· Kill-Switch mekanizmasını degron + miRNA + mantık kapıları ile çok katmanlı hale getirmiş,

· Hukuki korumayı örnek patent iddiaları ile somutlaştırmıştır.

Bu doküman, yayınlandığı andan itibaren dünya genelindeki tüm patent ofisleri için bağlayıcı prior art teşkil eder.

Muzaffer Enes Yünlü

Yayıncı ve Hak Sahibi

25 Mart 2026